

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° 36

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BOER

Né le 30 décembre 1907, à Constantza (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

VENIN DE COBRA

COMME ANTIALGIQUE

ESSAIS DE MISE AU POINT DE LA TECHNIQUE
DES INJECTIONS

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{le}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BOER

Né le 30 décembre 1907, à Constantza (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

VENIN DE COBRA

COMME ANTIALGIQUE

ESSAIS DE MISE AU POINT DE LA TECHNIQUE
DES INJECTIONS

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	IANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	BEZANÇON.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

Trop faible témoignage de ma reconnaissance et de mon amour filial.

A M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie

*Hommage de notre gratitude pour le
grand honneur qu'il nous a fait d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. M. CADENAT

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

Qui a beaucoup contribué à notre éducation médicale ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de tout notre attachement.

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR L. DEVRAIGNE

Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui nous a toujours accueilli avec bien-
veillance dans son service ; de son ensei-
gnement théorique et pratique nous gar-
dons un précieux souvenir.*

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THÈSE

MEIS ET AMICIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU VENIN DE COBRA COMME ANTIALGIQUE

Introduction

La technique de la cobra-thérapie a changé depuis les premiers essais que nous avons tentés à l'hôpital, et en choisissant comme sujet de notre thèse « le venin de cobra comme anti-algique », nous n'avons pas la prétention de résoudre par nous-même une question qui a exercé ces dernières années, et qui exerce encore, à l'heure actuelle, la sagacité des cliniciens et des biologistes les plus distingués de notre époque.

Nous avons trouvé une abondante moisson de renseignements, précieux à plus d'un titre, mais quelle diversité d'opinions et que d'observations à résultats contradictoires !

Aussi, dans cette thèse nous essaierons de grouper, bien imparfaitement d'ailleurs, les connaissances sur le venin de cobra au point de vue action sur la douleur, et de faire une mise au point de la technique, postérieure aux observations que nous avons

recueillies dans le Service de M. le Professeur agrégé Cadenat, à l'Hôpital Lariboisière.

En présence des recherches, encore poursuivies, sur le venin de cobra, nous aurions hésité à entreprendre une étude aussi délicate, si nous n'avions eu pour nous guider dans cette tâche les conseils de M. le D^r Taguet et de M. Dumatras, chimiste-biologiste. Ils ont bien voulu mettre à notre disposition une partie de leurs observations.

Qu'ils trouvent ici toute notre reconnaissance.

Nous remercions également M. le D^r Oppert, chef du Service de radium-thérapie de l'Hôpital Lariboisière, qui a bien voulu confier quelques observations.

Historique

De tout temps le serpent et son venin ont eu leur place dans la pharmacopée populaire, et leur faveur se prolongea jusque vers la moitié du XIX^e siècle. Comme il était d'usage, les remèdes les plus extraordinaires et secrets constituaient l'arsenal de l'apothicaire.

Au temps des Pharaons, le serpent était considéré comme un animal sacré, employé pour guérir la lèpre.

Chez les Grecs, la couleuvre était un des animaux consacrés à Asclepios, fils d'Apollon, Dieu de la Médecine, et l'attribut de cette divinité était une couleuvre enroulée autour d'un bâton. Epidaure, où s'élevait le sanctuaire d'Asclepios, était le lieu de pèlerinage pour les malades de la Grèce et de l'Orient, qui y venaient chercher la guérison de leurs maux. Les prêtres élevaient des couleuvres sacrées, qui servaient à la préparation des remèdes.

Lors d'une épidémie de peste qui sévit à Rome, en 293 avant J.-C., le Sénat fit armer une trirème pour aller chercher à Epidaure un des serpents sacrés. L'épidémie cessa par la suite, et Rome recon-

naissante élevait à Asclepios un temple dans l'île du Tibre.

A la demande de Néron, le médecin crétois Andromachos reconstitua l'antidote de Mithridate. En le modifiant il fit la Thériaque, qui fut en faveur pendant plus de dix-huit siècles ; elle fut rayée du Codex en 1908. Dans sa composition, qui comprenait 74 substances différentes, on trouve la poudre de vipère. Remède exquis contre toutes sortes de maux, et qui avait en plus la propriété de neutraliser les effets des morsures de serpent.

Anthine Mufa, médecin de l'empereur César Auguste, ordonnait de manger des vipères à ceux qui avaient des ulcères incurables, et les guérissait, par ce moyen, fort soudainement.

Cardanus fait grand cas de la chair de vipère pour guérir les phtisiques et les ulcères des poumons.

Galien donne les conseils pour la préparation et la conservation de bons trochisques de vipères. Ce triacle était fort apprécié, paraît-il, contre les morsures de vipères.

Discoride dit que la chair de vipère cuite et mangée « éclaircit la vue et profite aux débilités des nerfs et en garde de croître les écrouelles ». D'autres disent « que ceux qui en mangent vivent longtemps ».

La chair de vipère, réduite en cendre et mise en collyres, est singulière contre la cataracte des yeux. « La peau de vipère, mise souvent sur les lieux où les poils sont tombés, les fait revenir. »

Au xv^e siècle, Paracelse, un alchimiste moitié sorcier, moitié médecin, prétendait guérir le cancer. Il faillit être brûlé, en Bavière, par ordre du roi.

M^{me} de Sévigné avait mis à la mode le bouillon de vipère.

Au xvii^e siècle, Moyse Charas, apothicaire-artiste du roi Louis XIV, préparait au Jardin des Plantes, la thériaque d'Andromachos en grande cérémonie. Il fit entrer dans la thériaque les trochisques de vipères, couramment employés alors en thérapeutique. Il avait publié une étude sur les vipères et pensait, que « le pouvoir de la vipère était tout spirituel », il fallait pour que la morsure soit dangereuse, que la vipère soit en colère, « ses esprits irrités, s'échappant par les crochets ».

En même temps que Charas, Francesco Redi de Florence, premier médecin de Ferdinand II, Grand Duc de Toscane, dans ses « *Observationes de Viperis* », démontre, en 1670, que tout le pouvoir de la vipère réside dans la salive. Il étudie la glande qui sécrète le venin, et la dent canaliculée qui permet l'inoculation. Il démontre aussi que le venin agit même quand on l'a retiré de l'animal, et l'innocuité de ce venin, absorbé par les voies digestives, si elles sont indemnes de plaies ou érosions.

Il en résulta entre Redi et Charas, et leurs disciples, une polémique mémorable, qui ne fut tranchée qu'un siècle plus tard, en 1767, par Felice Fontana de Florence, savant réputé de son époque. A l'appui de six mille expériences sur l'action des venins et sur-

tout celui de la vipère, Felice Fontana vint confirmer les affirmations de Redi.

Redi et Fontana furent les véritables précurseurs de l'étude scientifique du venin de serpent.

Vers le milieu du xix^e siècle commencent les premières recherches sur le venin lui-même.

En 1843, Lucien Bonaparte isole du venin de vipère une substance de nature protéique, désigné sous le nom de vipérine, dont l'action est comparable à celle de la ptyaline. En 1860-1861, Weir Mitchell et Reicher isolent la crotaline qui est la substance active du venin de crotale. Pedler, en 1878, en étudiant le venin de cobra donne le nom de Najine à son principe actif.

Les travaux remarquables de MM. C. Phisalix et G. Bertrand, en 1893, ouvrent la période scientifique et expérimentale. Inspirés par les travaux de Pasteur sur l'atténuation des toxines bactériennes, ils transforment le venin de vipère en vaccin, en chauffant à 75° la solution aqueuse du venin de vipère pendant 15 minutes. Le sérum des cobayes vaccinés est antivenimeux *in vitro* et *in vivo*. Mélangé au venin, il en neutralise l'action ; inoculé avant ou après le venin, il en prévient et guérit les effets.

La sérothérapie antivenimeuse est découverte.

Calmette, en 1895, étudie le venin de cobra et découvre le vaccin anticobra en atténuant le venin par l'hypochlorite de chaux.

Les sérums antivenimeux sont spécifiques contre les venins, qui ont servi à les préparer.

Depuis la découverte du sérum antivipère (1894) par C. Phisalix et G. Bertrand, et du sérum anticobra par A. Calmette (1896), toutes les régions infestées de serpents : Australie, Afrique, Japon, Indes, Amérique, ont leurs instituts antivenimeux, où l'on prépare les sérums correspondants aux espèces venimeuses.

Depuis, le venin n'a pas cessé d'être l'objet de recherches, tant au point de vue biologique que chimique. Calmette, M^{me} Phisalix, G. Bertrand, par des recherches mémorables, s'efforcent de mettre au point cette question encore bien mal connue.

Par exemple, M^{me} Phisalix a montré que le sérum du sang des animaux venimeux était doué d'un pouvoir antigénique contre le virus rabique. Les substances vaccinales antigènes, dérivées des venins de serpents, peuvent vacciner contre les maladies infectieuses et les animaux à venin supportent sans les contracter les injections du virus des diverses maladies infectieuses, plus particulièrement celui de la rage, du tétanos et du choléra.

En 1929, le D^r Monaelesser, de New-York, eut connaissance d'une curieuse observation : un lépreux de Cuba, mordu par une tarentule, vit la régression dans les jours qui suivirent des douleurs et des troubles névritiques dont il souffrait.

A la même époque, le D^r Dye (Nouvelle-Orléans) observait chez un cancéreux, mordu par un serpent, l'affaiblissement, puis la disparition de la tumeur. Ces observations engagèrent Mr. Monaelesser à uti-

liser les toxines venimeuses dans les algies rebelles aux thérapeutiques usuelles. Des essais furent tentés à New-York, puis à Paris, à l'Institut Pasteur, sous la direction du Professeur Calmette et en collaboration avec le D^r Taguet.

MM. Laignel-Lavastine et Koressios poursuivent une expérimentation analogue.

MM. Laignel-Lavastine et Koressios publièrent les premiers (février 1933) six observations de néoplasiques, souffrant de douleurs très vives, nécessitant l'emploi de la morphine et calmés par des doses élevées de venin (un dixième de milligramme) *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 24 février 1933.

Le 14 mars 1933, le professeur Gosset présente à l'Académie de Médecine, au nom de MM. Monaelesser et Taguet, 115 observations d'algies cancéreuses traitées par le venin de cobra.

Le serpent et sa sécrétion venimeuse

Etude biochimique

Le venin de différentes espèces de serpent se différencient, entre eux, par la présence ou l'absence, ou l'intensité variable de leurs propriétés : hémolytique, hémorragipare, protéolytique, neurotoxique ou coagulante.

Le venin qui a droit de cité dans la thérapeutique, est le venin de Cobra Capel, car il ne possède que de très faibles propriétés hémolytiques et hémorragipares et, par contre, il est hautement neurotrope.

Le Cobra Capel appartient à la famille des Colubridæ, Protéroglyphes du genre *Naja*. Son habitat est l'Indo-Chine, les Indes, Ceylan, la Birmanie, les Philippines ; il est beaucoup moins abondant en Afrique et complètement inconnu dans les deux Amériques et en Europe.

Le venin est élaboré par deux glandes comparables comme structure aux glandes salivaires des mammifères. Les glandes, au nombre de deux, de la grosseur d'une grosse amande et enveloppées d'une forte capsule fibreuse, sont situées dans un espace intermusculaire, derrière les yeux. Les canaux

excréteurs longent le bord externe de la mâchoire supérieure et s'ouvrent par une boutonnière charnue, qui joue le rôle de sphincter, à la base de la dent venimeuse.

La dent venimeuse, une de chaque côté de la mâchoire, est en forme de crochet trapu, présentant sur sa face convexe une rainure profonde par laquelle le venin est drainé. Les crochets sont couchés dans un repli de la muqueuse gingivale. Ils se découvrent lorsque le serpent veut mordre. Le venin est éjaculé sous l'effet de la contraction des masseters.

Le venin est recueilli soit sur des animaux morts en disséquant les glandes, soit sur le serpent vivant par l'expression de ces glandes. Il est sirupeux, jaune citrin ou blanc opalescent, sans odeur ni saveur appréciables, de densité 1030-1050, de réaction faiblement acide. Desséché dans le vide, il prend un aspect cristalloïde, en lamelles craquelées, translucides, solubles dans l'eau. A l'état sec, le venin se conserve indéfiniment, à l'abri de l'air, de la lumière et surtout de l'humidité.

L'analyse élémentaire nous révèle (d'après Armstrong) :

Carbone.....	43,04 %
Hydrogène.....	7 %
Azote.....	12,45 %
Soufre.....	2,50 %
Zinc.....	traces
Cendre.....	petite quantité

Le poison du venin de cobra n'est pas de nature alcaloïdique, sa composition encore inconnue le

range dans la catégorie des Toxoprotéines, tout comme les toxines du choléra et de la peste.

Cette toxoprotéine présente les caractères généraux des toxalbumines, mais elle s'en distingue en ce qu'elle est coagulable par la chaleur, et manifeste son effet toxique sans période d'incubation, si la dose injectée est suffisante (Desgrez).

Du venin de cobra, Norris Wolfenden a isolé par précipitation à l'aide de sels neutres, une séro-albumine qui tue par paralysie ascendante de la moelle, une globuline qui paralyse le centre respiratoire et détruit le pouvoir coagulant du sang, et une acido-albumine qui présente, mais très atténuées, les propriétés de la globuline précédente.

Dans ce complexe qui est le venin de cobra, on trouve plusieurs substances ou propriétés de composition encore inconnues.

Ces substances ou propriétés sont :

La neurotoxine, spécifique de la cellule nerveuse, qui agit aussi sur les terminaisons endo-vasculaires du sympathique (métasympathique).

En plus du pouvoir neurotoxique, le venin de cobra a une action sur le sang, par :

L'Hémorragine, l'Hémolysine et la Thrombase, substances qui se trouvent en quantité minime.

La Phosphodiastase, ferment qui paraît jouer un rôle dans la lyse tumorale.

La Cytolysine qui, *in vitro*, dissout un grand nombre de cellules (Flexner et Noguchi).

Une Kinase, qui supplée le suc gastrique chez le serpent.

Une Bactériolysine, active pour certains microbes, se traduisant cliniquement par l'amendement de l'infection secondaire et la désodorisation de certaines tumeurs ulcérées.

Le zinc paraît jouer ici un rôle de catalyseur.

Le pouvoir de ces substances ou propriétés varie, pour le même genre de serpent, d'après son habitat et l'état de jeûne ou de digestion du serpent.

Le venin de cobra en solution est altéré par l'air, la lumière et la chaleur. Les rayons ultra-violets, les rayons X et le radium le détruisent.

Le pouvoir toxique du venin est atténué à la température de 65°.

L'alcool, l'éther, le chloroforme, les alcalis caustiques et les acides forts, diminuent sa toxicité.

Les sels d'argent en solution de plus de 1 % et les sels d'or en solution à 1 % détruisent l'action du venin de cobra.

L'hypochlorite de chaux à 1 % atténue la toxicité du venin et sert à la préparation du vaccin (Calmette).

L'iode et l'iodure de potassium ioduré sont des antagonistes du venin de cobra, et peuvent donner, quand ils sont introduits en même temps dans l'organisme, des accidents graves.

Action physiologique

Si l'on est très peu renseigné sur la composition intime du venin, de nombreuses études ont été consacrées à l'action physiologique des venins.

La morsure de serpent n'est pas très douloureuse, la réaction locale est faible ; il se produit une anesthésie de la région mordue, qui conserve cependant ses réflexes et sa motilité. Progressivement, l'anesthésie gagne tout le membre mordu, puis le sujet ressent un engourdissement du corps en entier, avec syncopes ou défaillances ; enfin, une sorte de lassitude et de somnolence. La respiration est diaphragmatique, le pouls est petit et accéléré. La mort survient en pleine conscience par l'arrêt des mouvements respiratoires, le cœur continue à battre parfois deux heures après l'arrêt de la respiration.

L'action du venin se manifeste bien nettement par des phénomènes bulbaires. Le ptosis, symptôme de début, surtout apparent chez le singe, indique l'atteinte de la substance grise du plancher du quatrième ventricule, et des noyaux d'origine des nerfs moteurs oculaires communs. La paralysie progresse rapidement, et lorsqu'elle a frappé les noyaux d'ori-

gine des nerfs pneumogastriques, l'animal meurt par asphyxie (Calmette).

Dès 1873, Brunton et Fayrer montrent que le venin de cobra a une action paralysante sur les plaques terminales comme le curare. Wall et Aron (1883) concluent à une action sur la moelle et sur les terminaisons périphériques. Arthus (1910), ainsi que Cushny et Yagi (1918), insistent également sur l'action curarisante du venin de cobra.

C. Phisalix, A. Calmette, Flexner et Noguchi, Lambd et Hunter, qui se sont préoccupés de la composition des venins, ont indiqué la présence de la neurotoxine dont les lésions ne sont manifestes qu'au cours d'une intoxication lente et prolongée. Elles se traduisent au niveau des cellules nerveuses par une chromatolyse des corpuscules de Nissl et la vacuolisation de la cellule ; les éléments conjonctifs environnants augmentent de nombre et finissent par entourer l'élément noble en voie de disparition. Les lésions de chromatolyse prédominent sur les cornes antérieures de la moelle et sur les petites cellules corticales ; au niveau des troncs périphériques se produit une segmentation de la myéline et une tuméfaction par place des cylindraxes. Donc, la substance grise est touchée, elle ne peut plus transmettre l'excitation douloureuse périphérique.

En 1905, L. Rogers enregistre une baisse de la pression artérielle chez le chat et le lapin, après l'injection d'une très forte dose de venin de *Naja Bungarus*. Elliot pense que le venin agit plus péri-

phériquement encore que l'adrénaline, probablement sur les muscles des vaisseaux à la manière de la digitale, et Arthus compare ces phénomènes à ceux que réalisent les peptones ou les albumoses, et les met sur le compte des propriétés protéotoxiques, légères d'ailleurs, du venin de cobra. Bouché et Hustin font un parallèle entre les manifestations anaphylactiques, lors de la deuxième injection de sérum, avec les phénomènes produits par le venin de crotale en première injection, et ils pensent que « ... le système nerveux végétatif, le sympathique et l'autonome, interviennent dans le processus ». Les recherches expérimentales de MM. Laignel-Lavastine, Koressios et M^{lle} Würmser démontrent l'action du venin de cobra sur le métasympathique, et que l'action hypotensive semble être due à une action élective sur les vaisseaux périphériques, indépendamment du vague.

MM. J. Gautrelet, N. Halpern et Elisabeth Cortegiani, ont effectués récemment des études aux laboratoires de Biologie Expérimentale de l'Ecole pratique des Hautes Etudes, sur : « Le mécanisme d'action des doses physiologiques de venin de cobra sur la circulation, la respiration et l'excitabilité neuromusculaire ». Voici leurs conclusions :

I

Sur la respiration, la circulation, les organes isolés chez le chien et le lapin :

a) Le venin de cobra produit chez le chien, à la

dose de 1/10 mgr, par kgr., un abaissement de la pression artérielle de 3 à 12 cm. durant une heure environ. Hypotension indépendante du système nerveux vago-sympathique et des centres bulbo-cérébraux, elle relève par contre d'un mécanisme périphérique. La vasodilatation n'est pas paralytique.

b) L'exploration du cœur ne révèle pas de troubles suffisants pour expliquer l'hypotension.

c) Le venin de cobra à faible dose produit une légère accélération respiratoire ; par contre, à dose toxique, il amène l'arrêt respiratoire par inexcitabilité des nerfs phréniques.

d) Le venin de cobra, à faible dose, produit une hypertonie de l'intestin isolé et de l'utérus ; par contre, à fortes doses, l'action se traduit par le relâchement de ces organes.

e) Les auteurs constatent que l'action du venin de cobra se localiserait en dernière analyse aux capillaires augmentant ainsi la perméabilité de la paroi vasculaire.

II

Sur l'excitabilité neuro-musculaire chez la grenouille :

1° Le venin de cobra injecté par voie lymphatique ou veineuse produit une curarisation vraisemblablement due à une atteinte du nerf.

2° Par son action cytolytique, le venin de cobra modifie la contractilité et l'excitabilité propre du tissu musculaire.

Ces mêmes auteurs ont remarqué, après l'injection de 1/4 de mgr. de venin de cobra par voie lymphatique, la disparition de la sensibilité au pincement et aux agents chimiques chez la grenouille, avant la disparition de la motilité. La rhéobase sensitive s'élève brusquement sans modification de la chronaxie sensitive. Une heure après l'injection, le nerf sensitif devient inexcitable, alors que le nerf moteur le reste encore pendant plusieurs heures.

En conclusion, le venin de cobra, par son action sélective sur la fibre nerveuse et sur celle du sympathique (méta-sympathique de Laignel-Lavastine), ne semble pas toucher exclusivement la fibre sensitive. Les fibres motrices, les fibres vaso-motrices, les fibres trophiques subissent son influence.

Au chapitre des observations, on trouvera des cas dans lesquels, en dehors des modifications des phénomènes douloureux, on a pu constater chez certains malades l'amélioration de leur état général, due à l'action tonique du venin, ou peut-être à une action antagoniste contre le virus ou l'agent causal. Ce même mécanisme peut être une des causes de stabilisation de certaines tumeurs, ulcérées ou non.

Quelques observations cliniques déjà publiées, montrent l'action du venin comme anti-spasmodique et dans les affections d'arbre aérien supérieur, comme anti-dyspnéique.

Technique de la cobra-thérapie

Nous avons employé pour nos malades du venin de Cobra Capel, en suspension colloïdale, débarrassé de toute propriété hémolytique et hémorragipare et des germes pathogènes du venin, titré en Unités-Souris.

L'Unité-Souris (U.S.) est la quantité minima toxique de toxine de cobra, nécessaire et suffisante pour tuer 25 grammes de souris.

L'expérimentation clinique montre que la dose efficace de venin de cobra est variable avec chaque malade. Pour les uns, 5 U.S. sont suffisantes pour faire disparaître les douleurs, pour d'autres malades il faut monter beaucoup plus haut. Partant de ces constatations, le D^r Taguet et M. Dumatras, établissent la notion du *seuil* ; MM. Laignel-Lavastine et Koressios arrivent aux mêmes conclusions.

Le *seuil* est le titrage optimum qui correspond à une sédation caractérisée ; celle-ci peut être totale, mais elle peut aussi n'être que partielle. Dans ce dernier cas, l'augmentation du titre biologique n'amène pas une sédation plus forte ; il est préférable alors, le seuil étant dépassé, de revenir en arrière à cause d'une intolérance possible.

Le seuil est personnel au malade ; il est indépendant du mal, de sa localisation, de son évolution, ainsi que de l'âge, de l'état général et de la force physique du malade.

Les titrages inférieurs au seuil n'amènent qu'une sédation faible ou éphémère ; des titrages supérieurs augmentent la douleur et s'accompagnent quelquefois de réactions générales assez vives. Il ne faut pas confondre l'augmentation de la douleur due à une posologie trop élevée avec la recrudescence des phénomènes douloureux (réactivation décrite par M. Laignel-Lavastine), qui est le signe précurseur de l'amendement de l'algie.

PRATIQUE DES INJECTIONS.

Les injections se font avec une seringue de 1 cc., graduée et munie d'une aiguille courte.

1° Injections hypodermiques : dans la région deltoïdienne, sus-épineuse ou fessière supérieure, là où le tissu cellulaire sous-cutané est le plus lâche.

2° Les injections intra-dermiques se font *loco dolenti* en plusieurs piqûres fragmentaires. Cette voie a l'avantage de désensibiliser certains malades hypersensibles envers le venin.

L'aseptie de la peau doit être réalisée avec de l'alcool ou de l'éther, mais jamais à la teinture d'iode (incompatibilité).

Le volume de liquide injecté, avec les ampoules que nous avons utilisées, est de 0,5 cc. ; c'est ce vo-

lume qui correspond au titrage biologique, et quelle que soit la concentration des ampoules.

La dose initiale de venin de cobra doit être de 2 1/2 U.S. ; elle permet d'éviter toute intolérance.

En effet, certains malades hypersensibles réagissent assez vivement à des titrages plus élevés.

La recherche de la dose optima, qui correspond au seuil du malade, doit être faite progressivement, afin de permettre à l'organisme de s'immuniser peu à peu.

Jusqu'à l'obtention du seuil, la cadence des injections est invariable ; une injection tous les 3 jours. Le seuil atteint, cette cadence doit être ralentie (5 jours, 8 jours et même davantage), afin de ne pas provoquer une saturation se traduisant par les intolérances dont nous allons parler plus loin.

Remarques :

1° Nous avons constaté que le seuil d'un malade n'est pas absolument fixe ; il oscille, d'après nous, autour de la dose optima trouvée une première fois. Cependant si la répétition de cette dose amène une augmentation croissante de l'algie, il est indiqué de diminuer le titrage.

2° Il a été constaté également que, même diminuée, la dose injectée maintient les réactions algiques ; en ce cas, il est préférable de suspendre le traitement par le venin, pendant 10 à 12 jours et de le reprendre, ensuite, à un titrage encore plus faible. On réalise ainsi un nouveau seuil, moins élevé que le premier, mais souvent plus net.

INCOMPATIBILITÉS.

L'iode sous toutes ses formes, les iodures, les sels d'argent et d'or, et les sels radio-actifs sont incompatibles avec le venin ; quant à la radio-thérapie, et surtout la radium-thérapie, il faut s'abstenir de les faire le même jour que le venin de cobra.

La cobra-thérapie ne comporte pas encore de contre-indications absolues ; néanmoins, une cholémie ou une albuminurie élevées obligent à la prudence et à une surveillance particulière du malade, de même pour les accidents psychiques d'origine toxique.

A faible dose, le venin de cobra ne provoque pas de réactions locales. Aux titrages élevés, l'injection est suivie parfois d'une sensation de morsure légère, mais qui disparaît rapidement.

Les réactions générales, comme la céphalée, l'engourdissement et l'œdème de la région injectée, la diarrhée ou un peu de gêne respiratoire ne sauraient être imputables qu'à une posologie trop élevée. Egalement, certains malades hypersensibles (1 % environ) ont présenté dès la première injection des accidents psychiques se manifestant par de la confusion mentale.

Ces accidents sont pratiquement évités par l'emploi de petites doses pour les deux premières injections (2 1/2 U.S.), et, contrairement à la tendance qu'on avait au début, d'employer plutôt des doses élevées.

Hypothèses sur l'action du venin de cobra sur les algies

Nous avons vu dans un des chapitres précédents les lésions que produit le venin de cobra sur la cellule nerveuse. Quant à l'action du venin de cobra sur la cellule nerveuse, nous ne pouvons que résumer les travaux de Delezenne et M^{lle} Ledebt sur la lysocythine, diastase du venin et des nucléines, qui hydrolyse la lécithine d'œuf de poule et les interprétations données par Calmette et MM. Taguet et Rousseau.

Lysocythine de Delezenne. — Quand on maintient à 50° pendant une heure, 0,001 gr. de venin de cobra introduit dans 10 cmc, d'une émulsion de jaune d'œuf on recueille, après séparation, une substance cristalline, soluble dans de l'eau distillée. C'est la cobra lécithine de Kyes ou la lysocythine de Delezenne (éther palmitophosphoglycérique de la choline) qui résulte du dédoublement de la lécithine du jaune d'œuf sous l'action de la diastase (phosphodiastase), qui fait partie intégrante des micelles protéino-toxiques du venin.

Cette lysocythine qui ne renferme aucune trace de venin est extrêmement cytotoxique et cytolytique; ces propriétés sont d'ailleurs inhibées par le cholestérol.

M. Calmette pense que le venin de cobra, au contact de la cellule nerveuse, et à dose non mortelle, entre en combinaison avec les phosphatides de cette cellule et produit un complexe (venin + lysocythine) qui supprime la sensibilité à la douleur sans nuire à la conductibilité motrice.

MM. Taguet et Rousseau émettent une hypothèse parallèle à celle de Calmette et constatent, de plus, que la lysocythine peut se former en présence du cholestérol de la cellule nerveuse. Car, si nous admettons la seule présence de venin + lysocythine dans la cellule nerveuse, ce phosphatide pourrait engendrer une lyse cellulaire. *In vivo*, le venin de cobra, doit rencontrer d'abord le cholestérol cellulaire ou sanguin, être adsorbé par ce stérol et former l'association venin + cholestérol qui, sous cette forme dédouble ensuite la lécithine de la cellule nerveuse pour donner le complexe venin + lysocythine + cholestérol, substance dépourvue de pouvoir cytolytique.

Observations cliniques

OBSERVATION I

M^{me} L..., âgée de 67 ans, entre dans le service du professeur agrégé Cadenat à l'hôpital Lariboisière, le 11 avril 1933, pour un cancer du sein droit inopérable. Métastase pleurale et ganglionnaire.

La malade présente depuis un mois environ des crises douloureuses avec paroxysme nocturne. Elle reçoit 2 à 3 centigr. de morphine par jour.

Mauvais état général.

On commence les injections de venin de cobra à raison de 1 injection dans la région deltoïdienne, tous les 3 jours. On a employé 3 ampoules de 5 U.S. et 6 ampoules de 10 U.S. et 3 ampoules de 15 U.S.

Les trois premières injections de 5 U.S. ne produisent qu'une très faible diminution de la douleur, la malade reçoit le soir 1 centigr. de morphine.

La quatrième injection, qui est de 10 U.S., est suivie d'une diminution nette de la douleur, la morphine pour la nuit est supprimée. On pratique encore 5 injections de 10 U.S. à la cadence de 3 jours.

Les crises douloureuses ont disparu, l'état général est amélioré. La malade devait sortir le 8 mai et revenir pour continuer le traitement, mais elle est emportée par une embolie le 6 mai.

Conclusions : Le venin de cobra a eu une influence favorable chez cette malade, aussi bien sur les phé-

nomènes douloureux que sur l'état général. Le seuil a été atteint et entretenu avec 10 U.S.

OBSERVATION II

(Service du D^r Cadenat.)

M^{me} R. E..., 58 ans.

Hospitalisée d'abord le 29 mai 1933 pour une tumeur gastrique sans retentissement pylorique, évoluant depuis 5 mois, s'accompagnant de gros foie. La malade est très fatiguée, amaigrissement de 18 kilos en 6 mois.

Laparotomie exploratrice le 16 juin 1933. Néoplasme de la grande courbure, remontant jusqu'au fond de l'estomac. Inextirpable.

Sort le 7 juillet 1933.

Revient le 20 septembre 1933 avec des douleurs vives, par crises, de la région sous-costale gauche, exagérées la nuit, empêchant le sommeil. La malade est très fatiguée, cachectique.

A l'examen, elle présente une distension péri-ombilicale de l'intestin grêle avec léger péristaltisme sans signes de subocclusion.

Le 20 octobre 1933, les douleurs deviennent de plus en plus violentes. La malade reçoit 3 à 4 centigr. de morphine par jour.

Le 30 octobre, injection de 5 U.S. à un travers de main sous le rebord costal gauche.

Le 2 novembre, de nouveau 5 U.S.

Ces deux premières injections sont suivies d'une exagération passagère des douleurs qui diminuent ensuite légèrement.

Le 5 novembre, 5 U.S. suivies d'une diminution indis-

cutable de la douleur et en particulier des élancements dans l'hypocondre gauche.

Les 8, 12 et 17 novembre, la malade reçoit 1 injection de 10 U.S.

A la fin de la première série, la malade est toujours très soulagée. La distension péri-ombilicale est affaissée, mais l'état général est des plus précaires.

On continue à faire 10 U.S. tous les 5 jours pour entretenir le résultat acquis.

La malade est décédée le 12 décembre 1933.

Conclusions : Disparition de la douleur sous l'effet du venin de cobra. Le seuil pour cette malade était très rapproché de 10 U.S. Réactivation avant le seuil.

On remarque, en plus, l'affaissement de la distension péri-ombilicale due à l'effet antispasmodique du venin de cobra.

OBSERVATION III

(Service du Dr Cadenat.)

M^{me} H..., 68 ans, ancienne opérée du service pour cancer de l'utérus, revient au mois d'avril 1933 pour une grosseur apparue au niveau de sa cicatrice évoluant depuis un an. Douloureuse les dernières semaines, calmée par des compresses chaudes. La malade est aortique avec réaction de Bordet-Wassermann ++.

Résection de la tumeur au bistouri électrique.

L'examen de la pièce montre qu'il s'agit d'un nœvo-carcinome.

La malade revient le 11 mai 1934, pour prurit et

douleurs au niveau de la cicatrice ; d'autre part, elle se plaint de douleurs dans le dos et dans les membres inférieurs à type de « décharges électriques », très vives, empêchant le sommeil, ne cédant qu'incomplètement aux analgésiques. Amaigrissement important, que la malade ne peut pas préciser exactement.

Réflexes tendineux exagérés avec ébauche de trépidation épileptoïde. Au niveau de la cicatrice, récidence du nœvo-carcinome, grosse masse ganglionnaire inguinale. Vraisemblablement métastase vertébrale.

On commence la cobra-thérapie par 3 injections de 5 U.S., une injection tous les 3 jours.

Le 1^{er} juin 1934, on constate que, depuis la deuxième injection de venin de cobra, la malade accuse après les injections une sensation désagréable à type de morsure dans les membres inférieurs, mais par contre les douleurs qu'elle présentait le 11 mai, ont complètement disparu.

La malade ne revient plus pour les injections suivantes, on se renseigne et on apprend qu'elle est partie à la campagne.

Conclusions : Observation incomplète, mais on peut déduire que, dès la deuxième injection de 5 U.S. le seuil a été atteint, et que la troisième injection de 5 U.S. a produit une intolérance chez notre malade, et qu'au lieu de la faire à 3 jours d'intervalle on aurait dû allonger l'intervalle de 4 ou 5 jours ou introduire une dose moins élevée.

OBSERVATION IV

(Communiquée par M. le Dr Oppert.)

M. B..., 50 ans. Cancer du sein gauche, opéré le 21 mars 1931. En février 1933, métastase ganglionnaire du creux sus-claviculaire droit (côté opposé). Radiothérapie.

En janvier 1934 apparaissent des douleurs paroxysmiques dans le territoire des scalène, trapèze et sterno-cléido-mastoïdien droit.

A ce moment, le malade commence la cobra-thérapie. Jusqu'à la disparition des douleurs il reçoit à 3 jours d'intervalle 3 ampoules de 5 U.S., 6 ampoules de 10 U.S et 3 ampoules de 15 U.S.

Depuis le malade reçoit 15 U.S. tous les 10 jours. Les injections sont faites dans la région douloureuse, au-dessus et en arrière du creux sus-claviculaire.

Au cours du traitement, au mois de mars, quand le malade reçoit 15 U.S. à 3 jours d'intervalle, apparaît des crises d'urticaire une demi-heure après l'injection. Ces crises disparaissent quand l'intervalle entre les injections est plus long.

Au mois de mars, également, apparaît une métastase orbitaire gauche, enrayée par application de radium.

Au mois de septembre 1934, la malade se plaint de douleurs sourdes, dans le membre inférieur droit, avec sensation de froid et des fourmillements, et l'on constate l'abolition des réflexes tendineux de ce membre. La radiothérapie sur le rachis, fait disparaître les douleurs de la jambe.

Le venin de cobra ne semble pas avoir eu de l'influence sur les douleurs de la jambe, mais il est tou-

jours efficace pour les douleurs du creux sus-claviculaire.

Conclusions : Le venin de cobra a produit chez ce malade un effet des plus heureux, il s'est montré efficace à la dose de 15 U.S.

De plus, depuis le mois de janvier dernier, le malade a fait deux métastases qu'il a pu surmonter aisément. Son état général est des meilleurs, il n'a pas maigri, et il peut se livrer à quelques petites occupations.

OBSERVATION V

(Communiquée par M. le Dr Oppert.)

M^{me} P..., 45 ans. Cette malade présente au mois de juin 1929 un cancer du col de l'utérus, bourgeonnant, avec le cul-de-sac antérieur et gauche effacés, et le paramètre légèrement infiltré. La biopsie pratiquée par le professeur Lejars, montre qu'il s'agit d'épithélioma très infiltré à cellules indifférenciées, atypiques, présentant une très grande activité caryokynétique. Application classique de 3 tubes de radium à 5 micro-curies, pendant 10 jours.

La malade se sent très bien jusqu'en février 1933, quand apparaît de l'œdème du membre inférieur droit, avec douleurs lombo-sacrées, cystalgies et pollakiurie. Les rayons X restent sans grande efficacité.

En mars 1934, on commence la cobra-thérapie.

La malade reçoit en tout 20 injections de venin :

3 ampoules à 5 Unités-Souris, 6 ampoules à 10 Unités-Souris, ces injections à un intervalle de 3 jours.

Ensuite : 6 ampoules à 10 Unités-Souris et 5 am-

poules à 20 Unités-Souris, à un intervalle de 5 à 6 jours.

La malade est soulagée les deux premiers mois, les injections suivantes se montrent intolérables. L'œdème n'est pas modifié par les injections.

Conclusions : Nous pensons que le seuil ayant été dépassé, il aurait fallu tenter soit une diminution du titre des ampoules, soit donner à la malade un repos de 10 à 12 jours afin de reprendre le traitement avec des doses plus faibles.

OBSERVATION VI

(Communiquée par M. le D^r Taguet.)

Auto-observation du D^r B..., de Toulouse, 72 ans.

Crises de névrite radiculaires post-traumatiques du rachis, remontant à 35 ans.

Douleurs paroxystiques affectant l'allure des douleurs fulgurantes, accompagnées fréquemment de poussées de zona sur le trajet des nerfs douloureux.

Des traitements multiples se montrent inefficaces, et oblige à l'abandon de toute occupation active.

Le 25 mars 1934, commence la cobra-thérapie :

5 injections de 5 U.S. tous les 3 jours, sans aucun résultat.

5 injections de 5 U.S. tous les 2 jours, produisent une atténuation des douleurs pendant quelques heures seulement.

Le 14 avril, interruption des douleurs pendant 5 jours, mais elles reprennent ensuite.

On reprend le traitement avec 10 U.S.

Amélioration très nette les lendemains des injections.

Injectons tous les 3 jours ; il semble que le seuil est atteint.

Actuellement, les douleurs ont complètement disparu et on entretient cet état par une injection de 15 U.S. tous les 20 jours.

Conclusions : Effet inespéré, chez ce malade qui souffrait d'une radiculite depuis 35 ans. Le seuil atteint avec 15 U.S. est entretenu par une injection tous les 20 jours. Le malade qui est médecin lui-même estime que sa guérison a été réalisée.

OBSERVATION VII

(Communiquée par M. le Dr Taguet.)

M^{me} L..., 45 ans, souffre depuis 6 ans, en général les 6 jours après les règles, de douleurs névralgiques dans le domaine du nerf occipital postérieur avec irradiation dans la région des nerfs spinal et trijumeau du côté droit, et larmoiement.

Tous les traitements antialgiques essayés jusqu'alors se montrent inefficaces.

Début de cobra-thérapie en novembre 1933 par des injections de 5 U.S. dans la région sus-épineuse. La malade reçoit 5 injections de 5 U.S. et 5 injections de 10 U.S. à 3 jours d'intervalle entre chaque injection.

Le mois suivant, les douleurs apparaissent avec une intensité beaucoup moindre et disparaissent complètement, lorsqu'on atteint la dose de 15 U.S.

On entretient cette amélioration par une injection de 15 U.S. tous les 10 jours.

Conclusions : Effet incontestable du venin de

cobra chez cette malade qui a souffert pendant 6 ans, malgré tous les traitements qu'elle a subis.

OBSERVATION VIII

(Communiquée par le D^r Taguet.)

M^{me} V..., 64 ans, présente en octobre 1933 une lésion néoplasique de la langue, accompagnée de douleurs très vives nécessitant l'emploi de la morphine.

L'état général s'altère rapidement, toute alimentation devient presque impossible. Le traitement classique par aiguilles de radium, augmente l'intensité de la douleur.

La cobra-thérapie commence par une injection tous les 3 jours, d'abord 5 ampoules à 5 Unités-Souris, ensuite 5 ampoules à 10 U.S. Les douleurs deviennent moins violentes et on commence progressivement à supprimer la morphine. A 15 U.S., les douleurs disparaissent complètement ; la dose de 20 U.S. est mal supportée pendant 24 heures. On entretient le seuil atteint, par une injection hebdomadaire de 15 U.S., toutefois si l'on laisse trop d'espace entre les injections, il y a tendance à la réapparition des douleurs.

Actuellement, la malade ne souffre plus du tout, elle s'alimente normalement, l'état général est très amélioré. Localement, on trouve la langue complètement cicatrisée. Il existe sur la face interne des joues et sur la voûte palatine des ulcérations pseudo-aphteuses, qui sont très douloureuses. Ces douleurs, également, sont calmées par le venin de cobra.

Conclusions : On peut juger du bienfait du venin chez cette malade. La morphine a été supprimée

relativement vite, l'état général est amélioré, l'alimentation est redevenue normale.

OBSERVATION IX

(Communiquée par le Dr Taguet.)

M^{me} C..., 67 ans. Malade de l'Institut Curie.

Cette malade a été opérée en mai 1921 pour un cancer du sein droit et en décembre 1923 pour un cancer du sein gauche.

Au mois de septembre 1930 apparaît une récurrence au niveau de la cicatrice gauche, accompagnée de douleurs thoraciques très violentes (sensation de constriction) et brûlures au niveau de la cicatrice.

Depuis octobre 1930, la malade est traitée d'une façon presque continue par des injections de venin.

Au début, la malade a été traitée par la méthode américaine (solution de venin de crotale en milieu glycérimé) ; ensuite, d'après les conseils du professeur Calmette avec du venin de cobra en suspension colloïdale, dosé en Unités-Souris.

Les doses n'ont jamais dépassé 20 U.S.

Nous avons assisté aux modifications suivantes :

1° L'algie et les brûlures ont disparu, toutefois ce dernier symptôme réapparaît quelquefois.

2° Le bourgeonnement de la cicatrice n'est jamais devenu ulcéreux, mais se traduit par l'envahissement de la cicatrice sous la forme de petites papules intra-dermiques. On les trouve jusque sur la paroi abdominale, quelques-unes dans l'aisselle droite et gauche, voir même dans le dos. Ces papules s'ulcèrent de temps en temps, pour donner un suintement séreux ou sanguinolent, puis elles se dessèchent et se recouvrent de croûtes.

3° L'œdème du bras gauche est résorbé, il persiste encore un peu au niveau de l'épitrochlée.

4° L'état général est parfait.

Aucun ganglion nouveau, les anciens n'ont pas évolué.

Actuellement, la malade reçoit 2 fois par semaine une injection de 10 Unités-Souris.

Restée pendant ces dernières vacances sans injections elle avait recommencé à souffrir.

Conclusions : Action antalgique nette du venin de cobra ; le seuil trouvé avec la dose de 10 U.S. doit être entretenu avec des injections bi-hebdomadaires. On remarque, en plus, son action vasculaire, par la résorption de l'œdème.

OBSERVATION X

(Communiquée par le D^r Taguet.)

M^{me} L..., 42 ans, bonne à tout faire, souffre depuis 2 ans de douleurs du côté droit du thorax, longeant la VII^e côte, avec maximum de douleur dans la région comprise entre l'appendice xyphoïde et l'articulation costo-chondrale. Ces douleurs empêchent les mouvements de flexion et latéraux du tronc.

La localisation du maximum des douleurs fait poser d'abord le diagnostic d'une affection gastrique ou hépatique ; les traitements conséquents ne donnent aucun résultat.

La malade, d'un tempérament très nerveux, maigrit de plus en plus, ne peut plus travailler, change plusieurs fois de médecin. Elle est confiée au docteur Taguet, par M. le docteur Lenoir de la Salpêtrière, qui pense à une névrite.

Début de la cobra-thérapie en novembre 1934, par une injection de venin dosée à 2 1/2 U.S., au niveau de la VII^e vertèbre dorsale. Trois jours après, nouvelle injection de 2 1/2 U.S. dans la région douloureuse (épigastre). Après cette deuxième injection, les douleurs sont légèrement diminuées, et disparaissent complètement après la troisième injection qui est de 5 U.S. Actuellement la malade reçoit une injection de 5 U.S. tous les 4 jours.

La disparition des douleurs se maintient toujours, la malade nous a déclaré, en outre, que depuis la deuxième injection la constipation dont elle souffrait depuis longtemps, l'obligeant à prendre continuellement des laxatifs, est disparue. L'état nerveux est amélioré et la malade compte reprendre son ancienne occupation incessamment.

Conclusions : Effet antialgique incontestable.

OBSERVATION XI

M^{me} I..., 68 ans, est soignée depuis mars 1932 pour cancer du sein droit ulcéré, douloureux, saignant facilement, évoluant depuis janvier 1931, amaigrissement notable et mauvais état général.

La cobra-thérapie commence par l'injection du venin tous les 3 jours, d'abord 5 ampoules à 5 U.S., ensuite 5 ampoules à 10 U.S. Une fois les douleurs calmées, après la 4^e injection à 15 U.S., l'intervalle entre les injections est allongé.

Actuellement, la malade reçoit une injection de 15 U.S. tous les 8 jours.

On remarque chez cette malade que :

1° Les douleurs ont complètement disparu.

2° L'état général est amélioré, la malade a repris ses occupations ménagères.

3° L'ulcération semble stabilisée depuis mars 1932 ; de plus, les hémorragies et l'odeur présentées avant la cobra-thérapie ont cessé.

Conclusions : En dehors de l'action antalgique, il semble que le venin de cobra touche également les fibres trophiques et vaso-motrices de l'ulcération.

Vraisemblablement, il a aussi une influence favorable sur la désodorisation de la plaie par la bactériolysine.

Conclusions

1° Le venin de cobra, complexe toxoprotéique, est un antialgique qui remplace avantageusement la morphine et les autres analgésiques habituels.

2° Son effet est plus durable et il ne produit pas d'accoutumance.

3° Son action est beaucoup moins rapide, car elle est conditionnée par la recherche du seuil.

4° Le seuil, qui est personnel à chaque malade, ne doit être dépassé dans aucun cas, sous peine de voir apparaître une augmentation progressive des phénomènes douloureux.

5° La recherche du seuil a beaucoup d'importance puisqu'elle conditionne la posologie du venin de cobra. Mais s'il est intéressant de trouver le seuil rapidement, il est prudent de le réaliser méthodiquement et avec des doses progressivement croissantes.

6° Dans certains cas, avant l'amendement des phénomènes douloureux, on assiste à une recrudescence passagère de l'algie ; on ne saurait la confondre avec la réapparition des douleurs due à un titrage supérieur au seuil.

Vu : le Président de la thèse,
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS (M.). — Physiologie comparée des intoxications par les venins de serpents. *Archives Intern. Physiologie*, 1912, XI, 285.
- BOUCHÉ (G.) et HUSTIN (A.). — Chocs thérapeutiques contre chocs morbides. Paris, Masson, 1922.
- Le choc vasotrophique. *Bul. Ac. Roy. Méd. Belge*, 1919.
- BOUQUET (H.). — Le venin de cobra et le cancer. *Le Monde Méd.*, 1-15 sept. 1933.
- CALMETTE (A.). — Le venin, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Paris, Masson, 1907.
- Interprétation au sujet de la note des D^{rs} Monaelesser et Taguet sur : « Traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra ». *Bull. Ac. de Méd.*, p. 373 et 374, 14 mars 1933.
- CUSHNY et YAGI. — On the action of cobra venour. *Philos. Trans.*, 1918.
- DELEZENNE (C.) et LEDEBT (S.). — Formation des substances hémolytiques et des substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action du venin de cobra. *C. R. Acad. Sc.*, 1911, CLIII, 81.
- Nouvelle contribution à l'étude des substances hémolytiques dérivées du sérum et du vitellus de l'œuf soumis à l'action des venins. *C. R. Acad., Sc.*, 1912, CLV, 1101.

DELEZENNE (C.) et FOURNEAU (E.). — Constitution du phosphatide hémolysant (lysocythine) provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule. *Bull. Soc. Chim. de Fr.*, 1914, 4^e série, XV.

DUMATRAS. — Contribution à l'étude du venin de cobra. Communication à la Société de Pathologie comparée, 13 mars 1934. *Rev. de Path. comp. et d'Hygiène gén.*, n° 451, mars 1934.

— Essais biologiques au sujet du venin de cobra. *Rev. de Path. comp.*, 14 mars 1933, n° 439.

ELLIOT (R. H.). — A Contribution to the study of action of indian cobra Venom. *Philos. Trans.*, 1905, CXCVII.

FINOT (A.). — Le traitement des algies rebelles et particulièrement des algies cancéreuses par le venin de cobra. *Revue Thér. des Alcaloïdes*, 4^e série, n° 5, mai 1933, p. 147.

FLEXNER (S.) et NAGUCHI (H.). — Snake venom in relation to hemolysis and toxicity. *Journ. of exp. Med.*, 1902, VI, 277.

GAUTRELET (J.) et HALPERU (N.). — Etude expérimentale de l'action du venin de cobra sur la circulation. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXV, 942.

— Action du venin de cobra sur l'excitabilité neuro-musculaire de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1486, 1933.

GAUTRELET (J.), HALPERU (N.) et CORTEGGIANI (Elisabeth). — Du mécanisme d'action des doses physiologiques de venin de cobra sur la circulation, la respiration et l'excitabilité neuro-musculaire. *Arch. Intern. de Physiol.*, 1934, XXXVIII, fasc. 2 et 3, p. 293-352.

HALPHEN, DJIROPOULOS et PASQUALINI — Utilisation du venin de cobra dans la thérapeutique des can-

cers pharyngo-laryngés. Soc. d'Oto-Rhino-Laryngologie de Paris et *Presse Médicale* du 16 décembre 1933.

LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. — Traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra. *Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 24 févr. 1933.

— Indications de l'emploi du venin de cobra dans le traitement des algies cancéreuses. *Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance 23 mars 1934.

LAIGNEL-LAVASTINE, KORESSIOS et WÜRMSER (M^{lle}). — Mécanisme physiologique de l'action hypotensive du venin de cobra. *Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance 23 mars 1934.

LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. — Le critère d'une bonne thérapeutique du système nerveux. *La Médecine*, 1933, 129.

LAMBD et HUNTER (W. K.). — Action of venoms of different species of poisonons snakes on the nervous system. *Lancet*, 1904, I, 20, 518, 1146 ; 1905, II, 883 ; 1906, I, 1231 ; 1907, II, 1017.

LEVENT (R.). — Les essais thérapeutiques par le venin de cobra. *Gazette des Hôpitaux*, 30 déc. 1933.

MONAELESSER et TAGUET (Ch). — Traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra. *Bull. Acad. de Méd.*, séance du 14 mars 1933.

NOC (F.). — Sur quelques propriétés physiologiques de différents venins de serpents. *Ann. Inst. Pasteur*, XVIII, 1904 ; XIX, 1905.

ORTICONI (A.). — A propos de l'action du venin de cobra dans le traitement des algies et des tumeurs. *Presse Médicale*, n° 6, 20 janvier 1934.

PHISALIX (C.). — Venins et animaux venimeux dans la série animale. *Rev. Scientifique*, 4^e série, t. VIII.

— Action du venin de vipère sur le sang de chien et de lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 1007.

PHISALIX (C.) et CHARRIN (A.). — Action du venin de vipère sur le névraxe. Paraplégie spasmodique. C. R. Soc. Biol., 1898, L, 96.

PHISALIX (M^{me} M.). — Animaux venimeux et venins. Masson, Paris, 1922.

— Rapp. entre venins et virus rabique. *Ann. Sc. nat. Serie Bot-Zoo.*, 10^e série, XIII, 1930.

— La vaccination et la sérothérapie antivenimeuse. *Le Progrès Médical*, n° 6, février 1934.

— Les venins dans la thérapeutique ancienne et dans la thérapeutique moderne. Conf. au Muséum de Paris, 5 mai 1934.

PASQUALINI. — Le venin de cobra dans la thérapeutique des cancers pharyngo-laryngés. Thèse de Doctorat en Médecine, Paris, mars 1934.

RAVINA (A.). — Les applications thérapeutiques du venin de serpent. *Presse Méd.*, n° 1, janv. 1934.

ROGERS (L.). — On the physiological action and antidotes of colubrine and viperine snake venoms. *Proceed. Roy. Soc.*, LXXII, 1903.

TAGUET (Ch.). — Le venin de cobra dans la cure des algies et des tumeurs. *Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris*, n° 17, 8 déc. 1933.

— La cure des algies et des tumeurs malignes. Soc. de Méd. de Paris, 29 avril 1933.

TAGUET (Ch.), ROUSSEAU (E.) et DUMATRAS (R.). — Recherches relatives à l'action du venin de cobra sur le Saccharomyces Cerevisiae. Soc. de Biologie, 6 mai 1933.

TAGUET (Ch.) et ROUSSEAU (E.). — Considérations biologiques et biochimiques sur le venin de cobra employé dans les algies cancéreuses. *Les Néoplasmes*, XII, juillet-août 1933.

VERNES (A.) et KORESSIOS (N. T.). — Sur l'action hypotensive du venin de cobra. *Bull. Méd.*, 20 janvier 1934.

— L'action du venin de cobra sur la pression artérielle (Homme normal et homme hypertendu). *Arch. de l'Institut Prophylactique*, n° 1, janvier-mars 1934.
